Abstract

The objectives of the present study were to (1) examine both the hydrodynamics of compendial in vitro dissolution test apparatus as well as the respective in vivo gastrointestinal hydrodynamics in dogs, (2) describe the influence of hydrodynamics on the dissolution rates of poorly soluble drugs and (3) to develop a hydrodynamic based model to a priori predict dissolution rates of poorly soluble compounds.

Hydrodynamics of compendial dissolution test apparatus (paddle and basket) were directly characterized by means of an ultrasound pulse echo method. Fluid velocities within the dissolution vessels correlated well and in a linear manner with the rotational speed (rpm) of both the paddle and basket test apparatus, respectively. Thus, based on this correlation, it was possible to calculate velocities of the dissolution media at any rotational speed. Fluid velocities were determined using the basket method to range between 0.3 and 5 cm/s (25 to 200 rpm) and for the paddle method to range between 1.8 and 37 cm/s. These fluid velocity data, determined empirically here for the first time in compendial dissolution vessels, are a prerequisite to forecast drug substance dissolution rates in vitro. In order to calculate such mass transfer rates the so called "Kombinations-Modell" was developed. This model is based on the convective diffusion theory by V.G. Levich. Here, we applied it on coarse and micronized felodipine powders as drug substance models as well as on oxygen as a model / vector to study hydrodynamics independent of chemical nature or state of aggregation. As a result, predicted dissolution rate data, calculated by means of the combination model, were found to correspond well with the respective dissolution rates determined by experiment. As expected, hydrodynamics did not discriminate between different states of aggregation of the two model compounds oxygen (gas) and felodipine (solid). Using the paddle method Reynolds numbers from Re=2292 to Re=31025 were calculated. In contrast, Reynolds numbers determined using the basket apparatus ranged from Re=231 to Re=4541. With respect to changes in hydrodynamic conditions particles of coarse grade felodipine were found to be more sensitive than micronized material of the same chemical species.

A scintigraphic method was established to modulate intestinal hydrodynamics and to subsequently study gastric emptying and intestinal transit of caloric and non-caloric fluids in labradors. For orally administered solutions time needed for total gastric emptying ($GE_{>95\%}$) was found to depend on both volume and caloric content. $GE_{>95\%}$ for 200 ml of 20 % aqueous glucose solution differed significantly (278 min.) from $GE_{>95\%}$ for the same volume of 0.9 % sodium chloride solution (97 min.). After administration of 20 % glucose solution the mean duodeno-jejunal transit rate (MTR) was determined to be 2.7 cm/min. This was significantly different from measured MTR after administration of the same volume of 0.9 % sodium chloride solution (1.1 cm/min.). However, duodeno-jejunal transit itself was found not to correlate with gastric emptying. *Gastro*-intestinal flow rates (= flow influenced also by gastric emptying) were determined using an aspiration method. After administration of 200 ml of 20 % glucose solution *gastro*-intestinal flow rates reached (short time) maxima from 20 to 60 ml/min. (median: 8.3 ml/min.). In contrast, *gastro*-intestinal flow rates were found to be significantly higher following administration of 200 ml of 0.9 % sodium chloride solution, exhibiting (short lasting) maxima of up to 100 ml/min. (median: 35.0 ml/min.). Luminal dissolution rate of felodipine was found to be greater following coadministration of hypertonic (!) glucose than following coadministration of 0.9 % saline. This result correlated well with an increased intestinal fluid volume (collected 76 cm distal to the pylorus) following oral administration of 20 % glucose solution.

key words
hydrodynamics, dissolution rate, convective diffusion theory, paddle, basket, oxygen, felodipine, intestinal flow rate, transit, gastric emptying, Reynolds number, boundary layer, particle size

Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Studie war (1) die Beschreibung der Hydrodynamik kompendialer Lösungsgeschwindigkeits-Testapparaturen und die Aufklärung der gastrointestinalen Hydrodynamik von Hunden, (2) die Untersuchung des Einflusses der Hydrodynamik auf die Lösungsgeschwindigkeit schwer wasserlöslicher Arzneistoffe und (3) die Entwicklung eines hydrodynamischen Modells zur Prognose der Auflösegeschwindigkeit schwer wasserlöslicher Arzneistoffe.

Die Hydrodynamik kompendialer Lösungsgeschwindigkeits-Testapparaturen, namentlich der Paddle- und der Basket-Apparatur, wurde mit einem Ultraschall-Puls-Echo-Verfahren arzneistoffunabhängig charakterisiert. Die Strömungsgeschwindigkeiten in den Auflösungs-Gefäßen von Paddle- und Basket-Apparatur korrelierten linear mit den Rotationsraten der Rührwerkzeuge. Dadurch ist es nun künftig möglich, die tatsächliche Strömungsgeschwindigkeit der Auflöse-Medien während eines Lösungsgeschwindigkeits-Tests unter beliebigen Rotationsraten zu ermitteln. In der Basket-Apparatur wurden, in Abhängigkeit von den Rotationsraten des Rührwerkes (25 bis 200 rpm), Strömungsgeschwindigkeiten von 0.3 bis 5 cm/s erzielt, in der Paddle-Apparatur dagegen 1.8 bis 37 cm/s. Die Kenntnis dieser Strömungsgeschwindigkeiten wiederum gestattet, die Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen unter bestimmten Voraussetzungen zu prognostizieren. Eine solche Voraussage geschah auf der Grundlage einer erweiterten und auf die Paddle-Apparatur adaptierten „Theorie der konvektiven Diffusion“ (Levich). Das hierbei entwickelte „Kombinations-Modell“ gestattete eine Kalkulation von Massentransfer-Daten a priori. Diese stimmten gut überein mit empirischen Massentransfer-Daten aus verschiedenen Lösungsgeschwindigkeits-Experimenten. Neben unterschiedlichen Felodipinpulver-Kollektiven wurde auch erstmals Luftsauerstoff als Vektor hydrodynamischer Untersuchungen eingesetzt. Es zeigte sich, daß das gasförmige Solvendum „Luftsauerstoff“ und das solide Solvendum „Felodipin“ in derselben Auflösungs-Apparatur (Paddle) auch dieselbe Hydrodynamik erfahren. Die Hydrodynamik diskriminierte nicht die unterschiedlichen Aggregatszustände der beiden zur Auflösung gelangenden Arzneistoffe. Die unter Rotationsraten von 25 bis 200 rpm in der Paddle-Apparatur kalkulierten Reynolds-Zahlen (Re) überspannten dabei einen Bereich von Re=2292 bis Re=31025. Die entsprechenden Reynolds-Zahlen der Basket-Apparatur lagen in Größenordnungen von Re=231 bis Re=4541. Grob-kristalline Felodipin-Partikel reagierten empfindlicher auf Veränderungen der Hydrodynamik des Auflösungssystems als mikronisiertes Material derselben chemischen Spezies.

Zur Untersuchung der Magenentleerung und des Transits von Flüssigkeiten in Hunden wurde ein szintigraphisches Verfahren eingesetzt. Die Zeitspanne zur vollständigen Magenentleerung ($GE_{>95\%}$) war dabei vom verabreichten Volumen und vom kalorischen Gehalt der oral administrierten Lösungen abhängig. Die Zeitspanne zur Magenentleerung von 200 ml wäßriger Glucose-Lösung 20 % war signifikant größer (278 min.) als nach Verabreichung derselben Menge an NaCl-Lösung 0.9 % (97 min.). Nach Gabe der Glucose-Lösung 20 % betrug die mittlere *duodeno*-jejunale Transitrate (MTR) 2.7 cm/min. und war damit signifikant beschleunigt im Vergleich zur Gabe derselben Menge an NaCl-Lösung 0.9 % mit 1.1 cm/min.. Die *duodeno*-jejunalen Transitraten (MTR) waren dabei von der Magenentleerung unabhängig. Ein Aspirationsverfahren wurde zur Bestimmung *gastrointestinaler Flußraten* herangezogen. Die (auch) von der Magenentleerung beeinflussten ("*gastro*-intestinalen") Flußraten erreichten nach Administration von 200 ml Glucose 20 % kurzzeitig Spitzenwerte von 20 bis 60 ml/min. (Median: 8.3 ml/min.). Die entsprechenden Flußraten nach Administration von 200 ml NaCl 0.9 % erreichten sogar kurzfristig Spitzenwerte von über 100 ml/min. (Median: 35.0 ml/min.). Trotz der geringeren "*gastro*-intestinalen" Flußraten nach Gabe der Glucose-Lösungen war die *intestinale* Lösungsgeschwindigkeit koadministrierten Felodipins deutlich größer als nach Verabreichung der isotonen NaCl-Lösungen. Dies korrelierte mit dem (76 cm pylorus-distal gesammelten) vermehrten Volumen intestinaler Flüssigkeit nach Gabe der hypertonen (!) Glucose-Lösungen.

Schlagworte
Hydrodynamik, Lösungsgeschwindigkeit, Theorie der konvektiven Diffusion, paddle, basket, Sauerstoff, Felodipin, intestinale Flußrate, Transit, Magenentleerung, Reynolds-Zahl, Grenzschicht, Partikelgröße